盐酸美沙酮片治疗 100 例难治性癌痛患者的临床观察

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0526

周琴飞[1]　龚黎燕[1*]

基金项目：1、浙江省中医药科技计划项目（2019ZB018）2、浙江省自然科学基金项目（LY19H290001）
3、浙江省医药卫生科技项目（2018KY312，2020374375）

1.310022 浙江省杭州市 中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院），中国科学院基础医学与肿瘤研究所 疼痛康复科

*通讯作者：龚黎燕，主任医师，邮箱：gongliyanhz_hly@163.com

临床试验伦理号：IRB-2020-4 号（浙江省肿瘤医院医学伦理委员会）

Clinical observation of 100 patients treated with methadone for refractory carcinous pain

Zhou Qinfei[1],Gong Liyan[1*]

1.310022 Hangzhou, Zhejiang　The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences（Zhejiang Cancer Hospital），Institute of Basic Medicine and Cancer（IBMC），Chinese Academy of Sciences　Department of Pain management and Medical rehabilitation

*Corresponding author：Gong Liyan, Chief Physician, Email: gongliyanhz_hly@163.com

[摘要] 背景：美沙酮属于强阿片类药物，在难治性癌痛中有其独特的优势，但同时美沙酮存在半衰期长、易引起药物蓄积等特点，个体差异大，因此其剂量的把握及转换较为复杂，且在需要较大剂量阿片药物的患者中应用经验更为有限。**目的：**探讨难治性癌痛患者美沙酮转换的疗效和安全性。**方法：**纳入难治性癌痛患者共100例，采用美沙酮快速转换或3天转换法进行美沙酮转换，统计转换后一周及两周美沙酮剂量，同时记录每日疼痛强度评分（NRS评分）、爆发痛次数及不良事件等，对难治性癌痛患者美沙酮转换的疗效和安全性进行分析。**结果：**1.吗啡与美沙酮存在动态转换比关系，吗啡日剂量越大，与美沙酮之间的转换比也越大。2.96例难治性癌痛患者最终完成美沙酮转换，转换前NRS评分：6.82±1.36分，转换后一周为2.96±1.27分，两周为2.78±1.13分，爆发痛明显减少，均存在统计学差异。3.美沙酮转换后一周，最严重NRS评分和平均NRS评分较基线下降30%以上（即有效缓解率）分别是68.75%和75%，转换后两周，有效缓解率分别是69.79%和77.08%。4.美沙酮的主要副反应包括便秘、口干、恶心、冷汗、头晕等，但转换后大部分副反应均较转换前所使用的阿片药物为轻（其中恶心、呕吐、头晕和嗜睡副反应有统计学差异）。**结论：**本研究通过临床实践充分证实了美沙酮临床应用的有效性以及安全性，同时对美沙酮转换法做了经验分享，望给读者以及临床医生予以一定的参考。

[关键词] 难治性癌痛; 美沙酮; 阿片药物转换; 不良反应

[Abstract] Background: Methadone is one of strong opioids and has unique advantages in refractory carcinous pain, but at the same time methadone has the characteristics of long half-life and high risk of drug accumulation, and large individual differences, so the dose conversion is relatively difficult .There are more limited clinical experience of patients with high doses of opioids. **Objective:** To investigate the efficacy and safety of methadone conversion in patients with refractory carcinous pain. **Methods:** A total of 100 patients with refractory carcinous pain were included. The method of methadone conversion was carried out by rapid conversion or 3-day conversion method. The methadone doses of one week and two weeks after the conversion were recorded, the daily pain intensity score and burst pain intensity score were also recorded,the aim of this study was to analyze the efficacy and safety of methadone conversion in patients with refractory carcinous pain. **Results:** 1. There is a dynamic conversion ratio between morphine and methadone. The greater the daily dose of morphine, the greater the conversion ratio between morphine and methadone. 2.96 patients with refractory carcious pain finally completed methadone conversion, the mean of Numerical Rating Scale (*NRS*) before conversion was 6.82±1.36, one week after conversion was 2.96±1.27, two weeks after conversion was 2.78±1.13,the breakout pain was significantly reduced. 3.One week after methadone conversion, the proportion of the most severe NRS score and average NRS score declined more than 30% below the baseline (effective remission rate) were 68.75% and 75%, two weeks after the conversion, the effective remission rate were 69.79% and 77.08%. 4. The main adverse reactions of methadone include constipation, dry mouth, nausea, cold sweat, dizziness, etc.Most of the adverse reactions relieved after the conversion. **Conclusion:** This study fully confirmed the efficacy and safety of clinical application of methadone, and

shared the experience of methadone conversion method, hoping this artical is helpful for readers and clinicians.

[Key words] refractory carcinous pain methadone opioid conversion adverse reactions

疼痛是癌症患者最常见的临床症状，据国际疼痛学会（IASP）的一项调查显示：90%的癌症患者都会在患癌的某一时期内经历疼痛。癌痛亦可引起机体发生严重的应激反应，影响机体各个系统的功能，使病情恶化，严重影响病人生存质量。在我国，约有 60%以上的肿瘤患者合并中重度疼痛，由于定义不清、诊断标准模糊、医护双方认识不足等原因，能够接受规范化镇痛治疗的患者仅为 30%左右，治疗现状不容乐观[1]。此外，即使 80%的疼痛症状能通过规范有效的治疗得以缓解，但仍有 20%左右属于难治性癌痛，仅通过常规的药物治疗效果不满意或出现不能耐受的不良反应，特别是那些大剂量或超大剂量阿片类药物仍控制不良的癌痛患者，除遭受不可控的癌痛外，同时忍受着大剂量阿片类药物所带来的相关毒副反应，对患者的生活质量及治疗依从性产生严重影响，给患者及其家庭造成沉重的经济和心理负担。

美沙酮同样属于强阿片类药物，能激活中枢μ和δ阿片受体，及非竞争性拮抗 NMDA 受体，镇静作用较弱，相较于吗啡和芬太尼透皮贴剂、羟考酮等药物，美沙酮在难治性中重度癌痛中有其独特的优势，口服吸收完全，生物利用度高是其特点，相当于吗啡的 3 倍[2]。临床上我们发现对其它阿片类药无效或副反应难以耐受的患者改用美沙酮效果良好，长期用药美沙酮的用量递增速率远较吗啡的低，因此作为一个二线的强阿片药物在 NCCN 成人癌痛指南中被明确推荐[3]。但由于美沙酮药物脂溶性较大，血浆半衰期较长且个体差异大，容易引起药物蓄积及延迟性毒性反应[4]，因此其剂量的把握及转换比较复杂，而在需要较大剂量阿片药物的患者中应用经验也更为有限。故 NCCN 成人癌痛指南反复强调美沙酮的治疗“必须在由有经验的专家指导下进行”。笔者自 2017 年 7 月起通过盐酸美沙酮片治疗临床上因大剂量阿片类药物镇痛效果不佳或因阿片类药物副反应无法耐受的中重度难治性癌痛患者共 100 例，考察其疗效与安全性，现报告如下：

1、资料与方法

1.1 资料

1.1.1 纳入和排除标准

纳入标准：（1）年龄：18-75 岁，男女不限；住院患者；（2）寿命要求：预计生存期 3 月以上；（3）意识清楚，无智力及精神障碍，语言表达能力正常，卡氏评分（Karnofsky 评分，KPS 评分）≥60 分；（4）患者本人或亲属签署知情同意书，依从性好，配合随访；（5）所有患者符合难治性癌痛定义。排除标准：（1）无法口服药物者，如肠梗阻、胃潴留、无法吞咽等；（2）肿瘤急症相关的疼痛，如病理性骨折；（3）有精神性疾病或有严重的认知缺损者；怀孕或哺乳期妇女；伴有呼吸抑制者；有器质性心脏病史或心律失常史者；伴有活动性脑血管疾病；伴有肝功能、肾功能衰竭者；（4）因与美沙酮存在药物协同作用，必须同时使用肝药酶 CYP3A4 强抑制剂如大环内酯类抗菌素、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、印地那韦者需排除。

1.1.2 诊断标准

难治性癌痛定义：根据2017年中国抗癌协会癌症姑息与康复治疗专业委员会发布：由肿瘤本身或肿瘤治疗相关性因素导致的中、重度疼痛，经过规范化药物治疗1-2周疼痛缓解仍不满意或不良反应不能耐受”[1]。根据该定义，难治性癌痛一般具有以下特征：1.疼痛强度：NRS ≥4分或爆发痛≥3次/天；2.疼痛治疗史：遵循相关癌痛治疗指南，单独使用阿片药物和/或辅助药物治疗1-2周疼痛缓解仍不满意或出现不可耐受的不良反应；

大剂量阿片药物定义：大剂量阿片药物：大于等于相当于口服吗啡 300mg/天[5]，超大剂量阿片药物：大于等于相当于口服吗啡 600mg/天[6]。

1.1.3 一般资料

本研究为前瞻性、单臂、自身对照研究，治疗观察时间为7天，随访时间为14天。入组2017.7—2021.12国科大附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）住院患者100例，年龄：27岁—71岁，平均年龄52.7岁，男性70例，女30例。上述患者均为明确病理诊断、疼痛控制不佳的晚期恶性肿瘤患者，其中肺癌40例，直/结肠癌14例，食管癌5例，乳腺癌4例，宫颈癌9例，胃癌6例，肝癌5例，泌尿系肿瘤6例，头颈部肿瘤4例，软组织肿瘤3例，胰腺癌2例，小肠间质瘤1例，胸膜间皮瘤1例。

本研究中100例患者疼痛性质分类见表1。所有患者均达到阿片耐受（概念来自：成人癌痛NCCN指南），均为难治性癌痛患者。63例患者口服大剂量阿片药物治疗（相当于口服吗啡300mg/d以上），34例达到并超过超大剂量阿片药物（相当于口服吗啡600mg/d以上）。

表1 100例患者疼痛性质分析

Table1 Analysis of the nature of pain in 100 patients

疼痛性质	例数n

骨转移性癌痛	30
内脏痛	17
神经侵犯或神经压迫性痛	13
内脏痛+骨转移性癌痛	12
内脏痛+神经侵犯或神经压迫性痛	12
骨转移性癌痛+神经侵犯或神经压迫性痛	16

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

本研究中采用盐酸美沙酮片快速转换或3天转换法，对于前24小时口服吗啡量＜100mg的患者采用快速转换法（美沙酮初始剂量不超过10mg Q8H口服），对口服吗啡量≥100mg的患者采用3天转换法，口服吗啡和口服美沙酮的转换比率参考2017年版NCCN成人癌痛指南（见表2）。

表2 口服美沙酮和口服吗啡的转换比率

Table2 Conversion ratio between oral methadone and oral morphine

24小时口服吗啡剂量	剂量转换率（口服吗啡：口服美沙酮）
＜100mg	4:1
100-300mg	8:1
300-600mg	10:1
600-800mg	12:1
800-1000mg	15:1
＞1000mg	20:1

3天转换法具体方法参考如下：

D1：计算前24小时阿片药物总量（换算成口服吗啡量），参考口服美沙酮和口服吗啡的转换比率，将其中1/3剂量转换为盐酸美沙酮片（起始剂量一般不超45mg/d），该剂量分成3份，8小时口服1次。

D2：继续转换，将原阿片药物的 2/3 剂量转换为盐酸美沙酮片，分成 3 份口服（每 8h 服药 1 次）；

D3：第 3 天停用原阿片药物（盐酸羟考酮缓释片或硫酸吗啡缓释片），完全转换为盐酸美沙酮片替代治疗（每 8h 服药 1 次）。至此 3 天转换法完成。

D4-14（继续滴定）：继续使用盐酸美沙酮片口服，根据患者疼痛情况进行剂量调整：如果 24 小时内仍有爆发痛，次数达到并超过 3 次，考虑为镇痛药物剂量不足导致，则盐酸美沙酮片每 3 至 5 天提高 20-30%，直至达到满意的疼痛缓解。

住院观察治疗时间设计为 7-14 天。

美沙酮转换中以及转换后的爆发痛处理：使用吗啡针剂或片剂，剂量相当于前24小时口服阿片药物总量的1/10到1/5。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 疼痛强度评估

疼痛强度评估应用数字分级法（Numerical rating scale，NRS），0 分为无痛，1-3分为轻度疼痛，即虽有疼痛感仍能正常工作，睡眠不受干扰；4-6 分为中度疼痛，疼痛明显不能忍受，要求服用止痛剂，睡眠受干扰；7-10为重度疼痛，疼痛剧烈，可伴自主神经功能紊乱，睡眠受到严重干扰，须服用止痛剂（出自NCCN成人癌痛指南）。由患者评定一个最能代表其疼痛程度的数字，确定并记录疼痛强度（过去24小时内的平均疼痛强度分值和最严重疼痛强度分值）。

记录美沙酮转换前即D0，转换后D7、D14的日平均疼痛强度(NRS)、最严重疼痛强度(NRS)，以及日爆发痛次数。

1.2.2.2 疼痛缓解率：转换美沙酮后 D7、D14 进行评估。

疼痛缓解率（%）=（A-B）/A×100%（A=治疗前 NRS 分值，B=治疗后 NRS 分值）。将疼痛减轻 30%以上定义为有效缓解。

有效缓解率（%）为有效缓解的患者占全部受试者之比×100%。

1.2.2.3 安全性指标：不良事件发生率

以患者的耐受程度为参考依据，超过其耐受限度，作对症处理。重点记录阿片类常见副作用，如下：呼吸抑制、恶心、呕吐、瘙痒、头晕、便秘、尿储留等。不良事件分级标准按NCI-CTCAE 5.0。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析，计量资料采用均数±标准差，配对t检验进行比较，以P＜0.05为差异

有统计学意义。

2、结果

2.1 美沙酮与吗啡转换比率

100例难治性癌痛患者中有4例患者中途退出研究，其中2例患者因病情加重等因素取消美沙酮转换，1例患者要求行鞘内镇痛而退出研究，1例患者则因出现Q-T间期明显延长而终止转换。最终96例患者成功完成美沙酮转换，转换后的美沙酮剂量及转换比如下(见表3)：

表3　96例患者转换情况

Table3　Conversion situation of 96 patients

24小时口服吗啡剂量	美沙酮剂量1周 mg	实际1周剂量转换率（口服吗啡：口服美沙酮）	美沙酮剂量2周 mg	实际2周剂量转换率
＜100mg（9例）	23.89±10.83	3.83±1.94:1	30.00±7.50	2.72±1.05:1
100-300mg（28例）	35.18±13.09	5.74±1.86:1	53.04±26.29	4.18±2.38:1
300-600mg（29例）	55.86±18.76	7.93±2.25:1	55.86±25.32	8.29±2.59:1
600-800mg（8例）	69.38±26.52	10.88±3.55:1	69.38±42.38	11.66±4.65:1
800-1000mg（7例）	81.43±8.02	11.10±1.50:1	102.86±34.02	11.15±1.87:1
＞1000mg（15例）	125.67±28.90	16.01±8.32:1	123±45.07	16.29±7.31:1

2.2 疼痛强度以及爆发痛次数变化

96例患者转换前NRS评分为4-10分，平均6.82±1.36分；24小时爆发痛次数平均5.60±1.34次。转换后1周1-7分，平均2.96±1.27分（较转换前明显下降，P＜0.05），爆发痛次数平均1.55±1.27次（较转换前明显下降，P＜0.05）。转换后2周NRS：1-6分，平均2.78±1.13分（较转换前明显下降，P＜0.05），爆发痛次数平均1.35±1.12次（较转换前明显下降，P＜0.05）。见表4：

表4　96例患者疼痛强度及爆发痛次数变化

Table4　Changes of pain intensity and frequency of breakout pain in 96 patients

	D0	D7	P	D14	P
平均NRS	6.82±1.36	2.96±1.27	0.000	2.78±1.13	0.000
爆发痛次数	5.60±1.34	1.55±1.27	0.000	1.35±1.12	0.000

2.3 疼痛缓解率：

本研究中96例患者美沙酮转换后D7，最严重疼痛强度评分和平均疼痛强度评分较基线疼痛强度下降30%以上（即有效缓解率）分别是68.75%和75%，转换后D14，有效缓解率分别是69.79%和77.08%。

2.4 美沙酮转换前后副反应观察(见表5)：

表5 不良反应发生率

Table5　Incidence of adverse reactions

	转换前（%）	转换后D7（%）	转换后D14（%）
口干	26.04	22.92	22.92
恶心	25.00	10.42#	9.37#
呕吐	15.63	5.20#	2.08#
便秘	43.75	31.25	31.25
头晕	10.41	4.17#	4.17#
尿潴留	2.08	1.04	1.04
嗜睡	5.21	2.08#	2.08#
幻觉	6.25	5.20	4.17
冷汗	11.46	9.38	10.42
瘙痒	3.13	1.04	1.04

#P＜0.05

美沙酮的副反应和其他阿片类药物相似，主要有口干，恶心呕吐，便秘，头晕和冷汗等，但转换后大部分副反应均较转换前为轻（其中恶心、呕吐、头晕和嗜睡副反应差异有统计学意义），至转换后2周，各项副反应有进一步减轻趋势。96例患者中未见发生严重心律失常，未见呼吸抑制，未见对肝肾功能的影响。

3. 讨论

近20年以来，强阿片药物美沙酮在难治性、顽固性癌痛中的治疗作用日益被确认。但由于美沙酮的特殊药理学特点，其临床应用存在一定难度。不同于吗啡与羟考酮、芬太尼贴剂之间的转换，美沙酮的转换比是动态的，究其原因可能由于美沙酮与吗啡之间存在不完全的交叉耐药性，以及美沙酮能非竞争性拮抗NMDA受体，而NMDA受体与阿片类药物的耐受性有关[7]。近20年来，文献报道多种美沙酮的转换比率数据，但其实都缺乏足够的循证医学证据，本研究中的美沙酮转换虽参考了2017年版NCCN成人癌痛指南，但主旨在于探索基于国人特点的转换比数据。根据本研究结果，首先验证了吗啡与美沙酮之间存在动态转换比关系，转换前吗啡日剂量越大，吗啡与美沙酮之间的转换比也越大，但值得注意的是，本研究中不同吗啡剂量组与美沙酮的转换比例与推荐转换比存在一定的出入，基本都略低于推荐的转换比例。究其原因，本研究中研究对象为难治性癌痛患者，在美沙酮转换前癌痛并没有得到很好的控制，其所使用的阿片类药物剂量并未达到患者真正的需求量，因此转换后的美沙酮剂量理论上要高于预期剂量，这与本研究结果是一致的。若要验证吗啡与美沙酮之间真正的转换比，研究应满足两个条件：1.研究对象应选取癌痛控制相对稳定的患者；2.有足够的样本量。这有待于后续大样本的验证性研究。

本研究中96例患者最终完成转换。转换后平均NRS评分和爆发痛次数均明显减少，这充分验证了盐酸美沙酮片在难治性癌痛治疗中的优势。本研究中采用盐酸美沙酮片快速转换或3天转换法，快速转换法适合吗啡低剂量组，转换过程短，起效较快，平均3-4天可达到稳定镇痛，能显著缩短住院时间，但应注意美沙酮不良反应的监测，特别是头晕、盗汗、口干、恶心呕吐等急性期副反应，一般建议美沙酮初始剂量不超过10mg Q8H，低剂量强度下呼吸抑制及心脏毒性等严重不良反应出现概率低，相对比较安全。对于吗啡高剂量组，我们则更推荐3天转换法，临床上应用下来安全性更好，转换成功率高，副反应相对较少且可控，通过阿片类药物逐渐减量，美沙酮逐渐加量的模式，能有效避免美沙酮的快速蓄积，从而减少不良反应的发生。在转换的第一周应密切观察，根据患者的疼痛强度评估及不良反应监测进行剂量的灵活调整（需要有经验的临床医生进行），必要时可以延长转换时间[8]，对于爆发痛较多的患者，可以联合PCA（患者自控镇痛）模式处理爆发痛，能有效优化镇痛效果，提高患者的依从性及生活质量。除此之外，按需转换法也是临床上应用较多的转换法[9]。2020年版NCCN成人癌痛指南对于美沙酮转换做了新的推荐，该转换方法考虑到了美沙酮和其他阿片药物不完全交叉耐药以及患者年龄带来的安全性问题，但转换所需时间长，2-3周以内可能无法达到疼痛稳定状态，因此临床应用相对较少。

美沙酮的副反应和其他阿片类药物相似，主要为口干、头晕头痛、冷汗、恶心呕吐、便秘、嗜睡等[10]，以便秘、口干、冷汗、头晕最为常见[11]。本文中 96 例患者在转换为美沙酮后，大部分副反应较转换前减轻，患者耐受较好，这和 Cubero 等的报道相符[12]。有文献指出，美沙酮可能引起心脏 QT 间期延长，甚至发展成致死的尖端扭转性室性心动过速，尤其是美沙酮剂量偏大的患者（超出 100mg/日）风险更大，其机理可能是阻断 HERG 钾通道从而影响了心脏的复极化[13]。这是美沙酮使用中让临床医生极为担忧的一点，也是存在争议的一个问题。而近期 Krantz 等[14]通过回顾性研究指出，于尖端扭转性室性心动过速而言，美沙酮的风险也不会比现在已明确的一些可能导致心律失常的药物更大。国内陈绮[15]等人也对 129 例使用美沙酮的患者进行回顾性分析，发现美沙酮可能引起 QTc 间期延长，但并未发生尖端扭转型室速，以及可能诱导尖端扭转型室速发生的心脏疾病(心肌梗塞和充血性心力衰竭)。本研究中 100 例患者中有 1 例患者因出现 Q-T 间期明显延长而终止转换(该患者基线 QTc 间期为 395ms,美沙酮 10mg Q8H 口服剂量下复查 QTc 间期为 435ms，安全起见停止转换，但不能明确 Q-T 间期延长是否一定与美沙酮相关）。成功完成转换的 96 例患者均在转换前、转换后 1 周、2 周随访了心电图，无严重心律失常的出现，可见美沙酮的应用还是安全的，当然，其心脏毒性仍应引起足够的重视，对于基线心电图检查 QTc 间期较长或本身存在器质性心脏病的患者，美沙酮应避免使用，而对于使用美沙酮的患者来说，长期的心电图监测是必要的[16]。

即使通过规范有效的治疗，80%的疼痛症状能得以缓解，但临床上仍会有20%左右的患者饱受癌痛困扰，称之为“难治性癌痛”。本研究通过临床实践证实了美沙酮在难治性癌痛患者中应用的有效性以及安全性，同时对美沙酮转换法做了经验分享，望给读者以及临床医生予以一定的参考，但难治性癌痛机制复杂，美沙酮的应用仍有待致力于难治性癌痛的临床工作者们进一步的探索和研究，愿我们一同携手真正控制癌痛，让癌痛患者享有高品质的生活。

4. 作者贡献 ：

周琴飞：提出概念，设计研究方案，数据管理，统计分析，验证，原稿写作

龚黎燕：项目管理，方法学评估，纳排标准的制定，数据收集，最终版本修订

5. 利益冲突情况：无

6. 参考文献

[1] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC) 难治性癌痛学组.难治性癌痛专家共识(2017 年版) .中国肿瘤临床,2017,44(16):787-792.

[2] Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC, et al. Clinicalpharmacology of methadone for pain. Acta Anaesthesiol Scand,2008, 52:879-879.
[3] Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Villavicencio-Chavez C, et al. Efficacy andsafety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatientclinic: a prospective open-label study. Oncologist, 2016,21:981 - 987.
[4] Terpening CM,Johnson WM. Methadone as an analgesic: a review of the risks and benefits. W V Med J,2007,103(1):14-18.
[5] Bercovitch M,Adunsky A. High dose controlledrelease oxycodone in hospice care.J Pain Palliat Care Pharmacother, 2006, 20:33 -39.
[6]Bereovitch M, Adunsky A.Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service.Cancer, 2004,101:1473-1477
[7]Sugiyama Y,Sakamoto N,Ohsawa M.A Retrospective Study on the Effectiveness of Switching to Oral Methadone for Relieving Severe Cancer-Related Neuropathic Pain and Limiting Adjuvant Analgesic Use in Japan. J Palliat Med,2016,19(10):1051-1059.
[8] Sebastiano Mercadante.Switching Methadone: A 10-Year Experience of 345 Patients in an Acute Palliative Care Unit. Pain Medicine, 2012,13: 399 - 404.
[9] McLean S, Twomey F.Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the AvailableEvidence.J Pain Symptom Manage,2015 ,Aug,50(2):248-259
[10] Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review. Int J Clin Pract,2009,63(7):1095-1109.
[11] Phillip Good, Banafsheh Afsharimani, Ramya Movva,et al.Therapeutic Challenges in Cancer Pain Management:A Systematic Review of Methadone. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2014,28:197 - 205.
[12] Cubero DI, del Giglio A. Early switching from morphine tomethadone is not improved by acetaminophen in the analgesiaof oncologic patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Support Care Cancer,2010,18:235-242.
[13]Gil M, Sala M, Anguera I, et al. QT prolongation and torsades depointes in patients infected with human immunodeficiency virusand treated with methadone. Am JCardiol,2003,92:995-997.
[14] Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP, et al.Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review.J Am Coll Cardiol,2021,77(2):205-223.
[15] 陈绮，黄诚，林小燕等.美沙酮用于镇痛对 QTc 间期的影响.中国药物依赖性杂志(Chin J Drug Depend) ，2016，25(4) : 351—357.
[16] Ehret GB, Desmeules JA, Broers B, et al. Methadone-associated long QT syndrome: improvingpharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessonslearned for pharmacology.Expert Opin DrugSaf,2007,6(3):289-303.